

Hysteromyographische Untersuchungen am Uterus des Meerschweinchens im Puerperium

Kornelia Großkurth-Schöpfer

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551927_0065

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. M. Rüsse

Hysteromyographische Untersuchungen am Uterus
des Meerschweinchens im Puerperium

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

von
Kornelia Großkurth-Schöpfer
aus
Düsseldorf

München 1979

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Kräußlich

Referent: Prof. Dr. M. Rüsse

Korreferent: Prof. Dr. H.-H. Reichenbach-Klinke

Tag der Promotion: 27. Juli 1979



Verzeichnis der Beiträge

1. Einleitung	1
2. Literatur	2
3. Hauptteil	3
a. Einleitung	3
b. Hauptteil	3
c. Schluss	3
4. Zusammenfassung	4
5. Literaturverzeichnis	5
6. Anhang	6
a. Meinem Vater posthum	6
b. in Dankbarkeit	6
c. Anhang	6
7. Literaturverzeichnis	7
8. Anhang	8
9. Zusammenfassung	9
10. Literaturverzeichnis	10
11. Anhang	11
12. Zusammenfassung	12
13. Literaturverzeichnis	13
14. Anhang	14
15. Zusammenfassung	15
16. Literaturverzeichnis	16
17. Anhang	17
18. Zusammenfassung	18
19. Literaturverzeichnis	19
20. Anhang	20
21. Zusammenfassung	21
22. Literaturverzeichnis	22
23. Anhang	23
24. Zusammenfassung	24
25. Literaturverzeichnis	25
26. Anhang	26
27. Zusammenfassung	27
28. Literaturverzeichnis	28
29. Anhang	29
30. Zusammenfassung	30
31. Literaturverzeichnis	31
32. Anhang	32
33. Zusammenfassung	33
34. Literaturverzeichnis	34
35. Anhang	35
36. Zusammenfassung	36
37. Literaturverzeichnis	37
38. Anhang	38
39. Zusammenfassung	39
40. Literaturverzeichnis	40
41. Anhang	41
42. Zusammenfassung	42
43. Literaturverzeichnis	43
44. Anhang	44
45. Zusammenfassung	45
46. Literaturverzeichnis	46
47. Anhang	47
48. Zusammenfassung	48
49. Literaturverzeichnis	49
50. Anhang	50
51. Zusammenfassung	51
52. Literaturverzeichnis	52
53. Anhang	53
54. Zusammenfassung	54
55. Literaturverzeichnis	55
56. Anhang	56
57. Zusammenfassung	57
58. Literaturverzeichnis	58
59. Anhang	59
60. Zusammenfassung	60
61. Literaturverzeichnis	61
62. Anhang	62
63. Zusammenfassung	63
64. Literaturverzeichnis	64
65. Anhang	65
66. Zusammenfassung	66
67. Literaturverzeichnis	67
68. Anhang	68
69. Zusammenfassung	69
70. Literaturverzeichnis	70
71. Anhang	71
72. Zusammenfassung	72
73. Literaturverzeichnis	73
74. Anhang	74
75. Zusammenfassung	75
76. Literaturverzeichnis	76
77. Anhang	77
78. Zusammenfassung	78
79. Literaturverzeichnis	79
80. Anhang	80
81. Zusammenfassung	81
82. Literaturverzeichnis	82
83. Anhang	83
84. Zusammenfassung	84
85. Literaturverzeichnis	85
86. Anhang	86
87. Zusammenfassung	87
88. Literaturverzeichnis	88
89. Anhang	89
90. Zusammenfassung	90
91. Literaturverzeichnis	91
92. Anhang	92
93. Zusammenfassung	93
94. Literaturverzeichnis	94
95. Anhang	95
96. Zusammenfassung	96
97. Literaturverzeichnis	97
98. Anhang	98
99. Zusammenfassung	99
100. Literaturverzeichnis	100
101. Anhang	101
102. Zusammenfassung	102
103. Literaturverzeichnis	103
104. Anhang	104
105. Zusammenfassung	105
106. Literaturverzeichnis	106
107. Anhang	107
108. Zusammenfassung	108
109. Literaturverzeichnis	109
110. Anhang	110
111. Zusammenfassung	111
112. Literaturverzeichnis	112
113. Anhang	113
114. Zusammenfassung	114
115. Literaturverzeichnis	115
116. Anhang	116
117. Zusammenfassung	117
118. Literaturverzeichnis	118
119. Anhang	119
120. Zusammenfassung	120
121. Literaturverzeichnis	121
122. Anhang	122
123. Zusammenfassung	123
124. Literaturverzeichnis	124
125. Anhang	125
126. Zusammenfassung	126
127. Literaturverzeichnis	127
128. Anhang	128
129. Zusammenfassung	129
130. Literaturverzeichnis	130
131. Anhang	131
132. Zusammenfassung	132
133. Literaturverzeichnis	133
134. Anhang	134
135. Zusammenfassung	135
136. Literaturverzeichnis	136
137. Anhang	137
138. Zusammenfassung	138
139. Literaturverzeichnis	139
140. Anhang	140
141. Zusammenfassung	141
142. Literaturverzeichnis	142
143. Anhang	143
144. Zusammenfassung	144
145. Literaturverzeichnis	145
146. Anhang	146
147. Zusammenfassung	147
148. Literaturverzeichnis	148
149. Anhang	149
150. Zusammenfassung	150
151. Literaturverzeichnis	151
152. Anhang	152
153. Zusammenfassung	153
154. Literaturverzeichnis	154
155. Anhang	155
156. Zusammenfassung	156
157. Literaturverzeichnis	157
158. Anhang	158
159. Zusammenfassung	159
160. Literaturverzeichnis	160
161. Anhang	161
162. Zusammenfassung	162
163. Literaturverzeichnis	163
164. Anhang	164
165. Zusammenfassung	165
166. Literaturverzeichnis	166
167. Anhang	167
168. Zusammenfassung	168
169. Literaturverzeichnis	169
170. Anhang	170
171. Zusammenfassung	171
172. Literaturverzeichnis	172
173. Anhang	173
174. Zusammenfassung	174
175. Literaturverzeichnis	175
176. Anhang	176
177. Zusammenfassung	177
178. Literaturverzeichnis	178
179. Anhang	179
180. Zusammenfassung	180
181. Literaturverzeichnis	181
182. Anhang	182
183. Zusammenfassung	183
184. Literaturverzeichnis	184
185. Anhang	185
186. Zusammenfassung	186
187. Literaturverzeichnis	187
188. Anhang	188
189. Zusammenfassung	189
190. Literaturverzeichnis	190
191. Anhang	191
192. Zusammenfassung	192
193. Literaturverzeichnis	193
194. Anhang	194
195. Zusammenfassung	195
196. Literaturverzeichnis	196
197. Anhang	197
198. Zusammenfassung	198
199. Literaturverzeichnis	199
200. Anhang	200

Inhaltsverzeichnis

A)	Einleitung	2
B)	Literatur	3
	1. Extrazelluläre Elektromyogra-	
	phie am Uterus	3
	2. Verwendete Uteropharmaka	8
C)	Eigene Untersuchungen	14
	1. Material und Methodik	14
	2. Versuchsanordnungen	18
	3. Ergebnisse	22
D)	Diskussion	30
E)	Zusammenfassung	37
F)	Summary	39
G)	Tabellen und Abbildungen	41
H)	Literaturverzeichnis	48
	Lebenslauf	

A) Einleitung

Über die elektromechanischen Vorgänge im Uterus der Haus-säugetiere während des Zyklus, der Gravidität und der Geburt existiert eine Fülle von Daten, die hauptsächlich auf in-vitro-, seltener auf in-vivo-Untersuchungen basiert.

Über die elektrische Aktivität des Myometriums im Puerperium und seine Beeinflussbarkeit durch verschiedene Uteropharmaka gibt es nur wenige Veröffentlichungen. Diese beziehen sich vorwiegend auf die ersten Tage post partum oder auf Versuche am zwar noch lebenden, aber tief narkotisierten Versuchstier.

Bezeichnend für den Mangel an Information über die physiologischerweise auftretenden elektrischen Veränderungen am Uterus während des Puerperiums ist die Tatsache, daß sich in den vergangenen fünfzig Jahren in der Therapie der postpartalen Uterusatonie praktisch nichts geändert hat.

In der vorliegenden Arbeit soll der Verlauf der Uterusaktivität im Puerperium des Meerschweinchens unter möglichst physiologischen Bedingungen dargestellt und deren Beeinflussbarkeit im Hinblick auf eine Aktivitätssteigerung während der Involution untersucht werden.

B) Literatur

1. Extrazelluläre Elektromyographie (EMG) am Uterus.

Wird die bioelektrische Aktivität eines Muskels - im Falle der Elektrohysterographie des Uterusmuskels - durch Oberflächen Elektroden abgenommen, so erfaßt man immer die Aktivität einer Vielzahl von Zellen und erhält demzufolge ein Summenpotential (MILLNER und RICHWIEN, 1969). Dieses Summenpotential wird über entsprechende Verstärker und elektronische Umwandlungsvorgänge letztlich in Form sogenannter Elektronenstrahlablenkungen als Spitzenpotential auf dem Leuchtschirm eines Oszillographen oder auf einem Papierschreiber sichtbar gemacht (HARTEN et al., 1975). Für den Begriff des Spitzenpotentials hat sich auch im deutschen Sprachraum das Wort "spike" aus der angloamerikanischen Literatur eingebürgert, das aus diesem Grund im weiteren Text verwendet werden soll.

Die Anzahl der registrierten "spikes" wird als ein Maß für die elektrische Aktivität des Gewebes zwischen den Ableitelektroden angesehen. Sie sagt aber per se nichts über die Kontraktilität der Muskulatur aus. Da man mittels anderer mechanischer Messmethoden feststellen konnte, daß am Uterus Serien von spikes, sogenannte "trains", von Kontraktionswellen gefolgt werden, glaubt man aus der spike-Frequenz auf vorhandene mechanische Aktivität schliessen zu können (BASS und CALLANTINE, 1964).

Die Literatur über extrazelluläre Elektromyographie am Uterus in vivo und als Dauerversuch ist spärlich. Die meisten Untersuchungen über die Elektrophysiologie des Uterus waren, soweit sie überhaupt am lebenden Tier vorgenommen wurden, als in-situ-Versuche mittels Druckänderungs- und Dehnungsmessung durchgeführt worden (TAKEDA, 1965; ROSENFELD et al. 1977). Die intrazelluläre Elektromyographie (BÜLBRING et al. 1968; KURIYAMA, 1961) eignete sich nicht für in-situ-Versuche und schon gar nicht für Dauerversuche. Die zu intrazellulären Ableitungen verwendeten Mikroelektroden sind so empfindlich und zerbrechlich, daß sie normale Muskelkontraktionen nicht unversehrt überstehen (KESSELRING, 1976). Zudem ist eine dauerhafte Fixation der Elektrode in der Muskelzelle in vivo nicht möglich.

Mit der Methode der Dauerimplantation von Elektroden am Myometrium in vivo beschäftigten sich zum erstenmal intensiv NAAKTGEBORN et al. zu Beginn der 70-er Jahre. Diese Untersuchungen dienten der Abklärung physiologischer Funktionszustände am Uterus über einen längeren Zeitraum hinweg. Mit der Anwendung der extrazellulären EMG wurde es überhaupt erst möglich, elektromechanische Änderungen am Myometrium während des Zyklus und der Gravidität an ein und demselben Tier während einer langdauernden Versuchsperiode zu messen. Die bisher üblichen Methoden, die für Dauerversuche zur Verfügung standen, waren mit einigen

Nachteilen behaftet. So führte ein intraluminal in das Uterushorn eingelegter Ballon zur Messung von Druckänderungen seinerseits zu einem Dehnungsreiz auf die Uteruswand. Die "open-end-catheder"-Technik ist durch die häufig auftretende Verstopfung des Katheters in der Regel zeitlich begrenzt. Außerdem besteht über den liegenden Katheter immer eine offene Verbindung des Uterus zur Außenwelt und damit verbunden eine erhöhte Infektionsgefahr. Diese Nachteile entfallen bei der Elektrohysterographie. Druckänderungsmessungen sind für die vorübergehende Untersuchung von Motilitätsänderungen am Myometrium anwendbar, sagen aber nichts über seine elektrische Aktivität aus (CARTER et al., 1970).

Die Elektrohysterographie bot auch erstmals die Möglichkeit, Spontanaktivität des Uterus prä-, intra- und post partum zu registrieren, ohne ängstliche Tiere oder Tiere mit eigenwilligem Geburtsverhalten und -verlauf durch unmittelbare Manipulationen zu beunruhigen (NAAKTGEBOREN et al., 1974, 1975).

NAAKTGEBOREN et al. (1974) untersuchten Hunde, Schafe und Kaninchen während des Zyklus, der Gravidität und der Geburt. Sie verwendeten dabei mehrere, paarweise angeordnete Plättchenelektroden, die in definierten Abständen auf die Uterushörner aufgenäht wurden. Aus diesen polygraphischen Registrierungen schlossen sie an Hand der

Lokalisation, der Ausbreitungsrichtung und -geschwindigkeit der spike-Serien auf Entstehungsort und Verlauf der Uteruskontraktionen (TAVERNE et al., 1973).

Des weiteren glauben die Autoren aus Frequenz und Amplitudenhöhe der spikes die Intensität der Kontraktionen ableiten zu können.

1974 beschrieb wiederum die Arbeitsgruppe um NAAKTGEBOREN den Verlauf der Uterusaktivität des Kaninchens in der Geburt. Bei diesen Untersuchungen schlossen sie auch die ersten vier Tage post partum in ihre Messungen ein. In den Myogrammen des Kaninchenuterus zeigten sich bis zum vierten Tag p.p. spikes mit relativ hoher Amplitude, die bis zum dritten Tag p.p. regelmäßig, am vierten Tag mehrgipfelig waren. Die Frequenz betrug zu diesem Zeitpunkt 1 bis 2 spikes pro Sekunde.

In einer weiteren Arbeit aus dem gleichen Jahr wurden die elektrischen Messergebnisse mit pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchungsbefunden gekoppelt. Dabei konnte festgestellt werden, daß das Myometrium selber durch die Elektroden in keiner Weise alteriert worden war, während die Serosa eine Art Kapsel über den Implantationsstellen gebildet hatte. Dies sicherte einen optimalen Kontakt der Elektroden mit der Uteruslängsmuskulatur. Konnte durch Implantation der Mini-Steckdose in

einer geeigneten, für das Tier selber unerreichbaren Körperregion das Abbeißen derselben verhindert werden, waren monatelange Messungen möglich. Die Tiere wiesen keinerlei Veränderung in Allgemeinbefinden und Verhalten auf.

TALO und KÄRKI (1976, 1977) modifizierten diese Operationsmethode für ihre Verwendbarkeit zur Elektrodenfixation am Rattenuterus. Sie benutzten ebenfalls mehrere Ableitelektroden, die sie aber wegen der geringen Größe des Uterus nicht paarweise anordnen konnten. Dadurch wurde die Interpretation der gemessenen elektrischen Aktivitäten erschwert. Da die Elektroden nicht auf, sondern im Myometrium implantiert worden waren, verursachten sie eine erhebliche Irritation der Uterusmuskulatur. Die Messungen dienten der Ermittlung der elektrischen Aktivität des Rattenuterus' während des Zyklus, der Frühgravidität und während eines durch Ergocornin induzierten Abortes. Die dabei registrierten Daten ließen die Bestimmung der "overall"-Frequenz der spikes zu, nicht aber eine akkurate Aussage über die Amplitude und Dauer der Entladungen. Ursache dafür waren die nicht paarweise implantierten Elektroden, durch die es häufig zu einer Interferenz mit EKG-Erregungen kam.

Auch die neuere Literatur über das Puerperium und besonders den puerperalen Uterus bezieht sich fast ausschließlich auf klinisch-anatomische und histologische Befunde

und auf pharmakologisch-chemische Parameter. Bezeichnend dafür ist, wie bereits einleitend gesagt, daß sich bisher seit rund 50 Jahren an der Behandlung der postnatalen Uterusatonie fast nichts geändert hatte (BLAIR-BELL, 1909). Erst in den letzten Jahren scheint durch die Erforschung und Erprobung der Prostaglandine wieder Bewegung in die Puerperaltherapie gekommen zu sein, z.B. mit der Behandlung der postnatalen atonischen Uterusblutungen bei der Frau mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ (TAKAGI et al., 1976).

Die bisherigen Ergebnisse über die elektromechanischen Vorgänge am Myometrium in der Puerperalphase beziehen sich nur auf die ersten Tage post partum (NAAKTGEBOREN et al., 1974; TAKEDA, 1965) und lassen Platz für Spekulationen über die mögliche Aktivitätsbeeinflussung des puerperalen Uterus mittels spezifischer Pharmaka.

Untersuchungen während des gesamten Puerperiums wurden bisher nicht durchgeführt. Von der elektrohysterographischen Methode her besteht die Möglichkeit, an Hand derartiger Messergebnisse die Wirkung bestimmter Präparate zu testen und so, u.a., einen Beitrag zur Physiologie des Puerperiums zu liefern.

2. Verwendete Uteropharmaka

Bei der Untersuchung der nachstehend aufgeführten Pharmaka wurde von der Überlegung ausgegangen, daß, bei Vor-

handensein funktionstüchtiger β 2-Adrenozeptoren (β 2-AZ) am puerperalen Uterus, eine Beeinflussung des Myometriums durch Stimulierung oder Hemmung derselben möglich sein müßte (WANSBROUGH et al., 1968; WOLFS, 1972;). Die Beeinflussung der β 2-Adrenozeptoren hat im Gegensatz zu einer direkten Beeinflussung der alpha-Adrenozeptoren den Vorteil einer etwas gezielteren Wirkung auf das Myometrium, da β 2-AZ hauptsächlich an der Bronchial- und Uterusmuskulatur vorhanden sind, alpha-AZ aber ubiquitär im Organismus vorkommen (GOODMAN und GILMAN, 1974; KUSCHINSKY, 1972). Zudem bewirkt die Stimulierung der alpha-AZ durch ihre Gefäßwirkung einen enormen Blutdruckanstieg, während die eher blutdrucksenkenden Eigenschaften der β 2-AZ-Stimulation durch Gegenregulationen von Seiten des Kreislaufes kaum zum Tragen kommen. Es sei an dieser Stelle vorausgenommen, daß das unten aufgeführte Propanolol in einer Dosis getestet wurde, die laut RÜSSE und MARSHALL (1970) noch keine Wirkung auf Herz und Kreislauf hatte.

Die Stimulation der β 2-Adrenozeptoren führt bekanntlich zu einer Hemmung, bzw., einer Erschlaffung der glatten Muskulatur. In der Therapie wird diese Wirkung mit den gängigen Broncholytika bei Asthma bronchiale (LEWIS, 1971; ENGELHARDT, 1976;) und Tokolytika bei vorzeitigem Wehenbeginn (MOSLER, 1977; REINOLD und MUELLER-TYL, 1977; JUNG, 1970;) und sub partu (ESKES, 1973; JUNG, 1970;) verwendet, um nur einige Indikationen zu nennen. In den folgenden Untersuchungen wurde zu diesem Zweck das Präparat NAB 365 der Fa. Boehringer,

Ingelheim verwendet. Das NAB ist ein parenteral und oral wirksamer, selektiver β_2 -AZ-Stimulator mit mehrstündiger Wirkung (ARBEITER und THURNHER, 1977; KERN, 1977;). Für die Veterinärmedizin bildet die Geburtsplanung einen interessanten Aspekt, der von BALLARINI (1978) eingehend an Kühen untersucht wurde. Es gelang ihm, durch Applikation des NAB's zu einem bestimmten Zeitpunkt der Eröffnungsphase, den Geburtsbeginn auf einen für die Betreuung der Tiere günstigeren Zeitpunkt zu verlegen, ohne resultierende Beeinträchtigung des Geburtsverlaufes, der Frucht oder der Nachgeburtsphase. Alle geborenen Kälber zeigten trotz mehrstündiger Hemmung der Uterusaktivität und damit verzögerter Geburt keine Veränderung im Allgemeinbefinden. Es kam auch nicht zu der besonders bei Kühen häufigen und gefürchteten Retentio secundinarum.

In Umkehrung des Gesagten, ergab sich die Annahme, daß mittels β_2 -AZ-Blockade durch ein entsprechendes Präparat die Motilität der Uterusmuskulatur positiv zu beeinflussen sein müsse. Bisher ist es noch nicht gelungen, ein Pharmakon mit selektiver β_2 -adrenozeptorenblockierender Wirkung zu synthetisieren. Die meisten Untersuchungen mit β_2 -AZ-Blockade wurden daher mit Propanolol durchgeführt. Bei dieser Substanz handelt es sich um einen unspezifischen β -Blocker, d.h., sie hat neben ihrer Wirkung auf β_1 -Adrenozeptoren (Herz, Glykogenolyse) auch eine Wirkung auf die β_2 -Adrenozeptoren (Bronchialmuskulatur, Gefäße, Lipolyse, Uterus), (KUSCHINSKY, 1972; GOODMAN und

GILMAN, 1974). Propanolol blockiert also beide, wobei laut Untersuchungen von BAIRD und LINNEL (1972) die β_2 -AZ-Blockade etwas überwiegen soll. Allerdings kann je nach Dosierung die eine oder andere Wirkung bevorzugt oder vernachlässigt sein. Bei einigen Autoren (GANONG, 1974; BALLARINI, 1978;) werden die β -bedingten Stoffwechselwirkungen neuerdings als γ -Wirkung, bzw., als Wirkung der " γ -Adrenozeptoren" bezeichnet.

Die Wirkungen des Propanolols auf das Myometrium wurden bisher nur in vitro an isolierten Muskelstreifen des Uterus oder in situ an narkotisierten Versuchstieren untersucht. Für seine Versuche an narkotisierten Ratten in situ mit der open-end-catheder-Technik benötigte BAN (1974) relativ hohe Dosen verschiedener β -Blocker, die er auf ihre unterschiedliche Wirkungsintensität hin untersuchte. Bei den meisten Tieren konnte er mit Propanolol eine Steigerung der Spontanmotilität in Form einer Frequenzsteigerung und einer Vergrößerung der Amplitudenhöhe erzielen. In allen Fällen kam es zu einer Zunahme einer der beiden Messgrößen und des Basaltonus.

ISAAC et al. (1969) konnten am innervierten isolierten, diöstrischen Meerschweinchenuterus die nach Nervenstimulation erhaltenen Uteruskontraktionen mit Propanolol verstärken. Gleiche Ergebnisse erzielten SHABANAH et al. (1968) an Hunden, Kaninchen und Ratten mittels intravenöser oder intraperitonealer Propanolol-Applikation in vivo.

Auch RAZ et al. (1971) registrierten nach Zugabe von Propanolol zu einer in vitro- Präparation eines mit Östrogen, Progesteron und Adrenalin vorbehandelten Myometriumstreifen eine Zunahme der Spontanaktivität.

In Untersuchungen von RÜSSE und MARSHALL (1970) am Meer-schweinchenuterus im Östrus erzeugte Propanolol allein keine Steigerung der Spontanaktivität, wohl aber konnte nach Hypogastricus-Nervenstimulation die Antwort des Myometriums auf Oxytocin unter Propanolol-Einfluß verstärkt werden. Die Untersuchungen waren in situ mittels open-end-catheder-Technik am narkotisierten Versuchstier durchgeführt worden.

DIEMER et al. (1978) verabreichten Frauen, bei denen mit Fenoterol eine Tokolyse herbeigeführt worden war, den β -Blocker Atenol zur Unterdrückung der Fenoterol-bedingten Kreislaufwirkungen. Dabei führte die Beta-Blockade in allen Fällen zu einer kurzzeitigen Steigerung der Uterusaktivität. Ähnliche Angaben über die Wirkung von Propanolol liegen von LORENZ (1972) am trächtigen Rattenuterus und von JUNG et al. (1972) am parturienten menschlichen Uterus vor. JUNG beschreibt eine längerdauernde Wirksamkeit des Propanolols, wobei die Applikation mit dem Kardiotokographen überwacht wurde.

In der Therapie der Uterusatonie finden seit langem (BLAIR-BELL, 1909) vorzugsweise Ergotalkaloide Verwendung. Ergotren, z.B., ist ein Kombinationspräparat aus den beiden

Ergotalkaloiden Ergometrin und Ergocristin. Bei beiden überwiegt die kontraktionsfördernde Wirkung durch direkten Angriff an der glatten Muskelzellmembran bei weitem die schwache alpha-sympatholytische Wirkung (KUSCHINSKY, 1972). Diese Alkaloide sind im Hinblick auf ihre Wirkung am Myometrium besonders interessant für einen Vergleich mit den theoretisch erwarteten Effekten des Propanolols im Puerperium. Es ist bekannt, daß einige Ergotalkaloide zur Abortauslösung benutzt werden können (TALO und KÄRKI, 1977), während sie in der Geburtshilfe gerade wegen ihrer vehementen Wirkung und der Gefahr einer Uteruskontraktur (KUSCHINSKY, 1972) keine Verwendung finden. Wohl aber werden sie nach der Geburt zur myometralen Tonussteigerung und Involutionsbeschleunigung angewandt.

SANDBERG et al. (1959) machten in vitro-Studien am menschlichen Uterus und untersuchten dabei unter anderem auch die Wirkung des Methylergometrins und des Dihydroergotamins. Das erstere hat einen ausgeprägten kontraktionsfördernden Effekt an der glatten Muskulatur, während bei den dihydrierten Ergotaminen die Sympatholyse überwiegt, also eine Erschlaffung der glatten Muskulatur, besonders der Gefäßmuskulatur.

C) Eigene Untersuchungen

1. Material und Methodik

Insgesamt wurden dreißig primipare Meerschweinchen mit Doppelhornträchtigkeit verwendet, deren Gewicht zu Beginn des Puerperiums zwischen 650 und 1000 g lag. Die unten beschriebene Operation erfolgte bei allen Tieren direkt im Anschluß an die Geburt.

Die Narkose wurde in Form einer kombinierten Injektionsnarkose mit Vetalar (5 mg/ 100 g KGW), Rompun (0,02 ml / 100 g KGW) und Atropin (0,005 ml / 100 g KGW) intramuskulär durchgeführt.

Zusätzlich erhielten die Tiere in der Schnittlinie eine Infiltrationsanästhesie mit Xylocain 2%-ig.

In Modifikation der Methode von NAAKTGEBOREN et al. bekamen alle Tiere mittels Flankenschnitt von der linken Seite aus zwei Stäbchenelektroden dicht an der Bifurcatio uteri implantiert. Die Elektroden bestanden aus Kupfer und wurden mittels Spezialkleber in Silastic-Folien eingebettet. Die Entfernung der beiden Elektroden voneinander betrug ungefähr 2 cm.

Die Kabel bestanden aus flexiblen Kupferdrähten in dünnen Plastikhülsen mit einem Gesamtdurchmesser von 1 mm. Die Länge der Kabel wurde so bemessen, daß ein Teil frei be-

weglich den Bewegungen der Darmschlingen folgen konnte, ohne die implantierten Elektroden zu alterieren. Der Hauptteil verlief subcutan von der Bauchhöhle aus an der linken Bauch- und Brustwand entlang zu einer Dreifachsteckdose im Nacken des Tieres, die auch das Kabel des Null-Leiters aufnahm, der subcutan an der linken Bauchwand fixiert wurde. Die Steckdose hatte einen Durchmesser von 7 mm und eine Höhe von 8 mm.

Die Null-Elektrode bestand wie die beiden anderen aus Kupfer und war ebenfalls in Silastic eingebettet. Die Einzelteile wurden miteinander verlötet, um einen guten Kontakt sicherzustellen. Elektroden, Kabel und Steckdose wurden vor der Implantation mit Äthylendioxyd-Begasung sterilisiert.

Die Fixation der Elektroden erfolgte als fortlaufende Naht mit Seidenfäden der Größe: Filovet fein. Muskel- und Hautnaht wurden mit den üblichen Nahtmaterialien getrennt als fortlaufende Nähte durchgeführt.

Zur Infektionsprophylaxe erhielten die Tiere Borgal (0,1 ml / 100 g KGW der 7,5%-igen Handelslösung) subcutan. Die reine Operationsdauer, ohne Vorbereitungszeit, betrug durchschnittlich eine halbe Stunde.

Bei der Operation wurde das jeweilige Tier auf dem beheizten OP-Tisch so gelagert, daß der Vorderkörper in

Brustlage, der Hinterkörper in rechter Seitenlage fixiert werden konnte.

Der Vorteil des Flankenschnittes im Gegensatz zum Median-schnitt liegt einmal in der Vermeidung des V.Cava-Kompres-sionssyndroms und der Atembeeinträchtigung in Rückenlage, da das Abdomen des Meerschweinchens auch post partum noch sehr umfangreich ist (COOPER und SCHILLER, 1975). Zum an-deren besteht von der Flanke aus eine bessere Zugänglich-keit zu den Uterushörnern. Des weiteren kann auf diese Weise ein Operateur allein, ohne Hilfsperson, relativ einfach und ohne die Notwendigkeit einer Umlagerung des Tieres während der Operation, die Kabel durch einen klei-nen Hautschnitt vom Nacken des Tieres in Richtung Ab-domen vorschieben. Wie bereits erwähnt, wurden die Ein-zelteile vor der Operation außerhalb des Tieres verlötet, da die dabei entstehende Hitzeentwicklung eine nach-trägliche Anlötung der Kabeldrähte an die Steckdose un-möglich macht.

Nach Durchtrennung der Bauchhaut werden die Kabel mit einer gekrümmten Sonde durchgezogen und erst danach wird die Bauchhöhle geöffnet.

Das Aufwachen aus der Narkose erfolgte komplikationslos. Das Verhalten in den darauffolgenden Tagen wich nicht von dem nichtoperierter Kontrolltiere ab. In der nachfolgen-den Ableitperiode entfiel die bei Bauchwunden so häufige

Alteration und Verschmutzung durch ein tiefhängendes Abdomen.

Die Fäden wurden am 10. und 11. Tag post operationem gezogen, bei einigen Tieren sogar erst am 12. Tag p.o., da Meerschweinchen im Verhältnis zu anderen Tierarten eine etwas verzögerte Wundheilung aufweisen (TESPRATEEP et al., 1974)

Die Einheilung der Elektroden verlief so komplikationslos, daß einige Meerschweinchen, die nach Beendigung der Versuche wieder gedeckt worden waren, normal die Gravidität austrugen und anschließend einen ungestörten Geburtsverlauf zeigten.

Nach Beendigung der Versuche wurden die Tiere, mit einigen Ausnahmen, euthanasiert.

2. Versuchsanordnung

Für die Messungen der Uterusaktivität wurden alle Tiere an den Oszillographen "Tektronix Typ RM 565 Dual Beam Oscilloscope" angeschlossen. Das geschah mittels eines 2,5 m langen, flexiblen Kabels, das von der Steckdose im Nacken der Tiere zu einer Anschlußbuchse am Oszillographen verlief. Zur Erfassung der abgeleiteten minimalen Bioströme bedurfte es der Vorschaltung eines Verstärkers (Tektronix 3 A 9, Differential Amplifier).

Zur Ermittlung der Messdaten diente teils eine vorgebaute Filmkamera in Einzelbildschaltung (Nihon Kohden Kogyo PC-2A), hauptsächlich aber die direkte Auszählung der spike-Anzahl vom Leuchtschirm des Oszillographen. Diese Werte wurden anschließend in Tabellen zusammengefaßt.

Zur Bestimmung der Uterusaktivität diente die Auszählung von dreißig aufeinanderfolgenden Elektronenstrahldurchgängen auf dem Leuchtschirm pro Versuchsanordnung. Ein Durchlauf dauerte 50 sec., weshalb die Gesamtmessdauer 25 min. betrug. Die in diesem Zeitraum ausgezählten spike-Frequenzen wurden dann in Anzahl spikes pro Minute angegeben, um eine anschauliche Bezugszeit für Tabellen und Kurven zu bekommen. Die Messungen erfolgten bei den ersten Versuchstieren ca. alle zwei Stunden, bei den folgenden nur noch an den ersten Tagen post partum alle zwei Stunden, später alle 24 Stunden. Jedes Tier wurde täglich über einen

Zeitraum von 19 Tagen an den Oszillographen angeschlossen. Während der Versuchsperiode verblieben die Jungtiere bei ihren Müttern und wurden nur gelegentlich, wenn es der Versuch erforderte, vorübergehend in getrennte Käfige gesetzt. Die Registrierungen wurden immer erst dann begonnen, wenn die Tiere zur Ruhe gekommen waren. Starke Bewegungen der Meerschweinchen während der myographischen Untersuchungen verursachten nämlich auf dem Leuchtschirm spike-ähnliche Artefakte, die aber durch gleichzeitig mögliche Beobachtung vom Leuchtschirm und Meerschweinchen aus der Bewertung ausgeschlossen werden konnten.

Diese Methode erwies sich bei allen Versuchsanordnungen als geeignet, da sie ein recht konstantes Bild ergab und eine ausreichend genaue Möglichkeit zum Vergleich der Einzelwerte bot.

Für die Untersuchungen wurden die Tiere in vier Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe blieb unbehandelt, die drei anderen bekamen Uteropharmaka verabreicht. Vor der Applikation des jeweiligen Pharmakons wurde die Basalaktivität am Uterus des betreffenden Tieres registriert. Anschließend bekamen die Tiere das zu testende Medikament injiziert. Nach einer Zeitspanne von 15 bis 20 Minuten wurde erneut die elektrische Aktivität am Myometrium gemessen. Somit diente jedes Tier als seine eigene Kontrolle.

Bei der ersten Gruppe, bestehend aus 14 Tieren, wurde der normale Verlauf der Uterusaktivität während des Puerperiums gemessen; zunächst ohne Jungtiere, anschließend, nach Zusetzen der Jungen, während des Saugens.

Die Messdauer betrug, wie bereits eingangs gesagt, rund eine halbe Stunde. Um eine möglichst lange Saugperiode für die Ableitung zu erhalten, fanden nur Würfe mit vier bis sechs Jungtieren Verwendung und diese blieben vor der Messung von der Mutter getrennt, damit sie genügend Durst hatten. Zudem mußten bei den Jungen vorübergehend die Wasserflaschen entfernt werden, da sie bereits im Alter von vier bis fünf Tagen zusätzlich zur Muttermilch Wasser aus den Nippelflaschen aufnahmen.

Die zweite Gruppe, bestehend aus 7 Tieren, erhielt den β_2 -Adrenozeptorenstimulator NAB 365 (der Fa. Boehringer, Ingelheim). Die Dosis betrug $50 \mu\text{g} / \text{kg KGW}$, intramuskulär. Nach Ermittlung der Frequenz der Basalaktivität am Myometrium bekamen die Versuchstiere das NAB 365 injiziert. Vom Zeitpunkt der Applikation des Präparates bis zu seinem Wirkungseintritt verstrichen durchschnittlich 15 Minuten. Dann wurde erneut gemessen.

Die dritte Gruppe, bestehend aus 6 Tieren, wurde mit dem β -Adrenozeptorenblocker Propanolol behandelt (= "Dociton" der Fa. ICI). Die Dosis betrug ebenfalls $50 \mu\text{g} / \text{kg KGW}$, intramuskulär. Bei Propanolol erfolgte der Wirkungseintritt

durchschnittlich 20 Minuten nach der Injektion des Präparates . Bei vier der sechs Tiere wurde zusätzlich die elektrische Aktivität des Uterus während des Saugens der Jungtiere vor und nach Applikation des Propanolols gemessen. Auch hier fanden zur Erzielung einer möglichst langen Saugperiode wieder nur Würfe mit großer Jungtierzahl Verwendung, die ebenfalls vor den Ableitungen von der Mutter getrennt gehalten wurden. Allerdings dauerten die Messungen der 30 Durchläufe während des Saugens geringfügig länger als die übliche , oben angegebene Zeit, und waren diskontinuierlich, im Gegensatz zu den anderen Ableitungen, da immer wieder kleine Saugpausen entstanden. Die spike-Frequenz konnte daher nur näherungsweise auf eine Minute berechnet werden.

Die vierte Gruppe bestand aus drei Tieren. Sie erhielten das Ergotalkaloid-Präparat Ergotren (der Fa. Merck) in einer Dosierung von 0,2 ml / Tier. Die Verabreichung des Pharmakons erfolgte teils subcutan, teils intramuskulär. Die Wirkung des Ergotrens auf das Myometrium wurde dadurch nicht beeinflusst, lediglich der Wirkungseintritt war nach subcutan-Injektion geringfügig verzögert.

3. Ergebnisse

a) Verlauf der Uterusaktivität im Puerperium

Inden ersten Tagen nach der Geburt herrschte bei allen 14 untersuchten Tieren noch eine relativ starke Uterusaktivität vor, die sich in einer hohen Frequenz von über 20 spikes pro Minute äußerte.

In der Folgezeit, bis 4./5. Tag p.p., nahm die Frequenz bis auf Werte unter 5 spikes pro Minute ab und blieb auf diesem niedrigen Niveau bis zum 14./15. Tag post partum. In den ersten 4 bis 5 Tagen p.p. traten vereinzelt spikes auf, die das Höhenniveau der übrigen erheblich überragten.

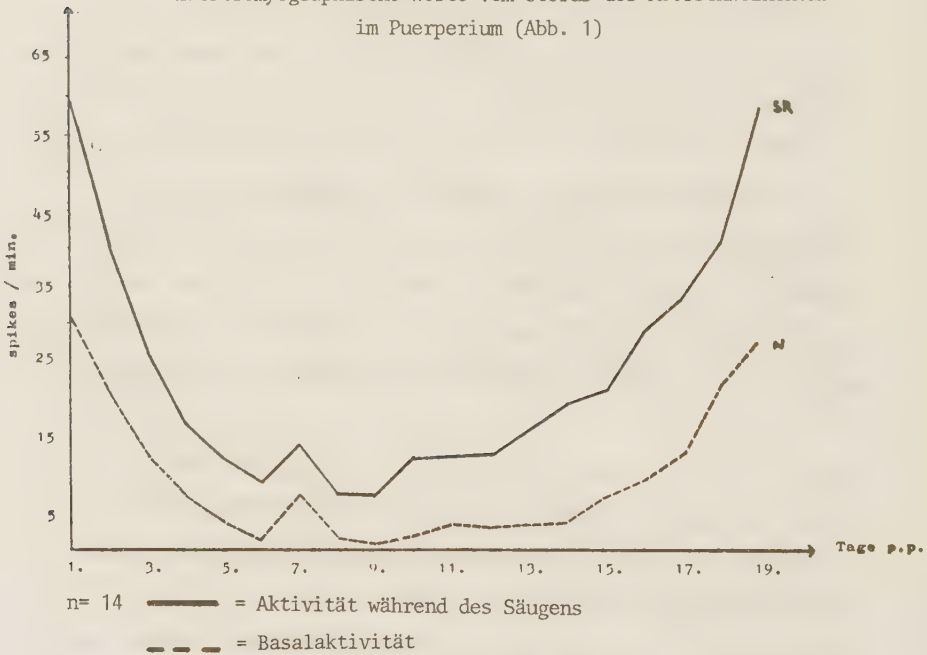
Ab dem 15. Tag erfolgte ein allmählicher Anstieg der Frequenz, die am 18./19. Tag mit über 20 spikes pro Minute ein Maximum erreichte, das aber nicht mehr ganz die gleiche Höhe wie unmittelbar nach der Geburt erzielte.

Eine Ausnahme in diesem Aktivitätsverlauf bildet der 7. Tag post partum, d.h., der Zeitraum von der Nacht des 6. auf 7. Tages einschließlich des gesamten 7. Tages. Zu diesem Zeitpunkt trat bei allen Tieren eine gesteigerte Aktivität auf, die sich in einer unterschiedlich starken Frequenzzunahme äußerte.

Auf der Abbildung 1 repräsentiert die untere Kurve den Verlauf der Uterusaktivität im Puerperium. Die Abszisse

gibt die Tage der Versuchsperiode wieder, die Ordinate enthält die Angaben über die spike-Frequenz.

Elektromyographische Werte vom Uterus des Meerschweinchens
im Puerperium (Abb. 1)



b) Uterusaktivität während des Säugens

Die obere Kurve zeigt die Aktivität des Uterus während des Säugens der Jungtiere.

In den ersten beiden Tagen nach der Geburt bewirkt das Saugen der Jungtiere eine Steigerung der Spike-Anzahl auf über 40 spikes pro Minute. Am 4./5. Tag p.p. liegt

die Frequenz während des Saugreizes immer noch über 10 spikes pro Minute.

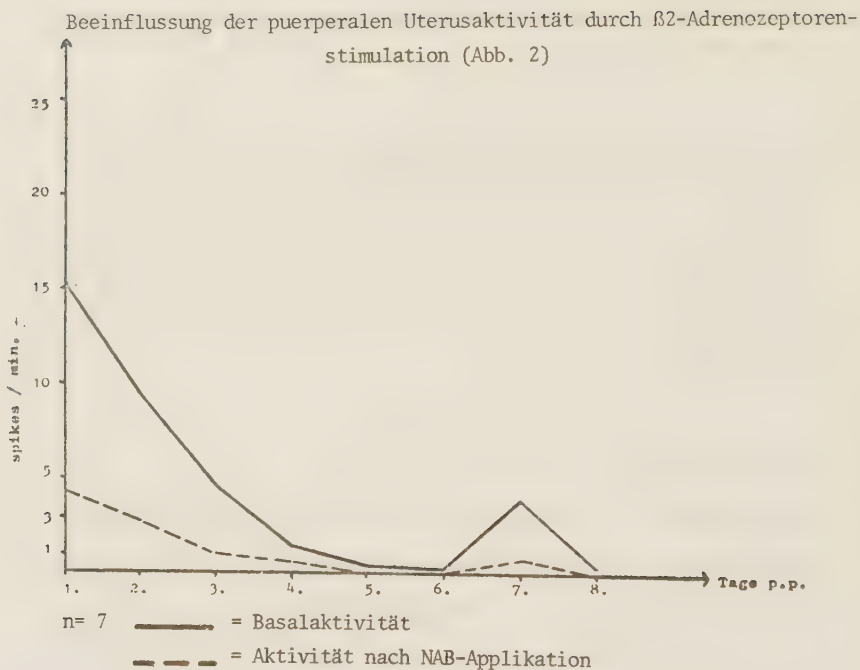
Am 7. Tag nimmt die spike-Anzahl etwas zu, um am 8. und 9. Tag mit 7 bis 8 spikes pro Minute einen Tiefstand zu erreichen. Dann erfolgt ein langsamer Anstieg bis zum 15. Tag p.p., der nun einen steileren Verlauf nimmt und am 19. Tag p.p. mit über 55 spikes pro Minute ein Maximum erreicht.

c) Uterusaktivität unter NAB-Einfluß

In Abbildung 2 ist der Aktivitätsverlauf vor und nach NAB-Behandlung eingetragen. Unmittelbar nach der Geburt wurde die Aktivität des Uterus bei vier Tieren auf die Hälfte der Basalaktivität, bei zwei Tieren auf ein Zehntel der Ausgangsaktivität gesenkt. Ein Tier zeigte eine schwächere Reduktion der spike-Frequenz.

Bei zwei Tieren trat schon am ersten Tag post partum eine völlige Ruhigstellung des Uterus auf (unter 1 spike pro Minute). Spätestens am fünften Tag nach der Geburt sistierte bei allen Tieren die Uterusaktivität.

Der spike-Frequenzanstieg am 7. Tag p.p. konnte bei sechs Tieren verhindert werden, bei 1 Tier wurde er reduziert. Der Versuch dauerte 8 Tage pro Tier, da an den darauffolgenden Tagen nach NAB-Applikation keinerlei Uterusaktivität mehr vorhanden war.

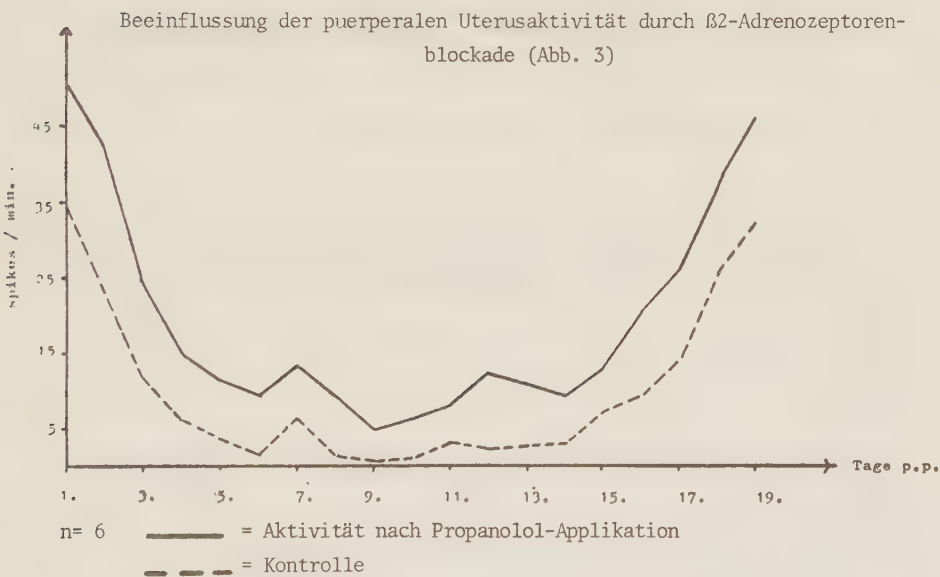


d) Uterusaktivität unter Propanolol-Einfluß

In den ersten beiden Tagen nach der Geburt lag die Frequenz nach Applikation von Propanolol über 40 spikes pro Minute und fiel dann bis zum 4./5. Tag auf Werte über 10 spikes pro Minute ab. Von da an blieb die Aktivität ziemlich konstant. In Abbildung 3 entspricht die untere Kurve den Myogramm-Werten der Basalaktivität. Die obere Kurve zeigt die spike-Frequenz nach Propanolol-Applikation. Wie in der Abbildung zu erkennen ist, verlief die obere Kurve in der Folgezeit um durchschnittlich 5 bis 8 spikes

höher als die Kurve der Basalaktivität und stieg ab dem 14./15. Tag p.p. erneut an, um am 18./19. Tag werte über 35 spikes pro Minute zu erreichen.

Die Kurvenwerte entsprechen den Durchschnittswerten aller Tiere einer Versuchsgruppe.

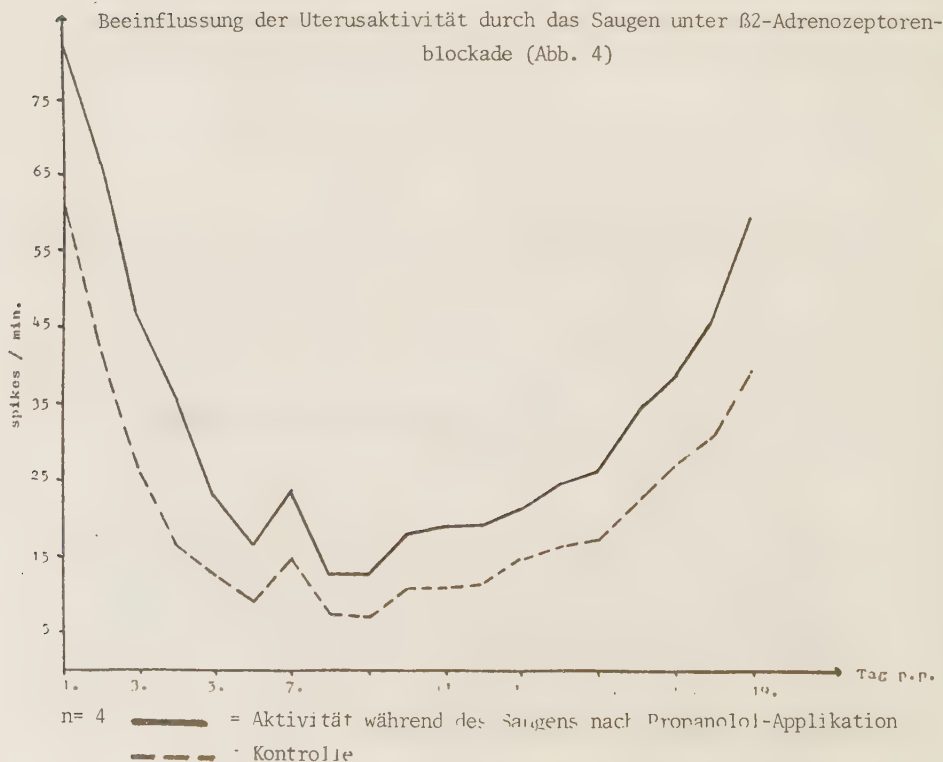


e) Uterusaktivität unter Propanolol-Einfluß während des Saugens

In Abbildung 4 stellt die untere Kurve die Uterusaktivität während des Saugens der Jungtiere dar. Die obere Kurve zeigt die Wirkung des Saugens auf das Myometrium

nach Propanolol-Applikation. Die Kurvenverläufe zeigen ein ähnliches Bild wie in den anderen Abbildungen: Aktivitätsabnahme in Form abnehmender spike-Anzahl bis zum 4./5. Tag p.p., gleichmäßiges Niveau bis zum 14./15. Tag, dann langsames Wiederaufsteigen und Frequenzmaximum am 18./19. Tag.

Dabei wurden nach der Geburt Werte von über 80 spikes pro Minute unter Propanolol erreicht und zum Zeitpunkt des Frequenzmaximums am 19. Tage post partum immerhin noch Werte über 55 spikes pro Minute.



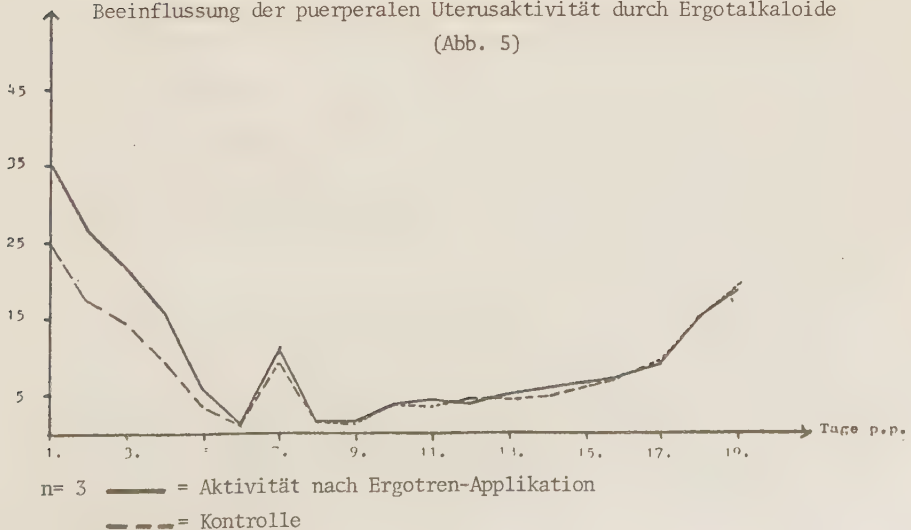
Die Anzahl der spikes erreichte sowohl bei den Myogrammen der Normalwerte, wie auch bei denen der propranololbehandelten Tiere und auch während des Saugens, am 19. Tag nie mehr die gleiche Aktivität wie in den ersten Tagen nach der Geburt.

f) Uterusaktivität unter Ergotren-Einfluß.

Die Wirkung des Ergotrens unterschied sich nach i.m./s.c. Injektion nicht, der Wirkungseintritt war lediglich verzögert.

Wie in Abbildung 5 zu erkennen ist, bewirkt das Ergotren in den ersten vier bis fünf Tagen nach der Geburt eine deutliche Aktivitätssteigerung; am 7. Tag tritt eine geringfügige Frequenzzunahme auf.

Beeinflussung der puerperalen Uterusaktivität durch Ergotalkaloide
(Abb. 5)



In den ersten beiden Tagen p.p. konnten Werte von über 25 spikes pro Minute gemessen werden.

Die untere Kurve stellt die Durchschnittswerte der Basalmyogramme dar, die obere zeigt, soweit unterscheidbar, die Uterusaktivität nach Applikation von Ergotren. Am fünften Tag tritt ein starker Abfall auf Werte um 5 spikes pro Minute auf. Während der übrigen Zeit der Versuchsperiode verläuft die Ergotren-Kurve in der Kurve der Basalaktivitäten.

D) Diskussion

Die Myogramme des Meerschweinchenuterus im Puerperium weichen von denen anderer Tierarten nicht grundsätzlich ab, zeigen aber in einigen Punkten Besonderheiten im Vergleich zu bisher veröffentlichten Befunden hysteryomographischer Untersuchungen an anderen Tierspezies.

Da man mittels der extrazellulären Myographie nur Summenpotentialänderungen des Myometriumanteiles zwischen den Ableitelektroden erfaßt, ist eine Aussage über die Uteruskontraktilität nicht möglich. Man kann aber an Hand der gemessenen spike-Frequenz auf Vorhandensein und Grad der elektrischen Aktivität in diesem Gewebeabschnitt schließen, da eine laufende Kontrolle an ein und demselben Tier möglich ist. Eine vorhandene elektrische Aktivität in diesem Bereich läßt in grober Annäherung ein ähnliches Verhalten des übrigen Uterus' vermuten.

Das Puerperium des Meerschweinchens erstreckt sich über einen Zeitraum von durchschnittlich 19 Tagen. Nach dieser Zeit tritt ein Östrus mit deutlichen Brunsterscheinungen (Schleimabsonderung, Öffnen der Vaginalmembran, Dulden des männlichen Tieres etc.) auf.

Entgegen anderslautenden Angaben von HAFEZ (1970) und ZIMMERMANN (1973) konnte bei den operierten Versuchstieren eine Konzeptionsbereitschaft unmittelbar post partum nicht beobachtet werden. Aus der gleichen Zucht stammende, nicht-operierte Tiere zeigten ebenfalls keine üblichen Brunsterscheinungen.

Ovarialbefunde der OP-Tiere zum Zeitpunkt der Operation ließen noch keine sprungreifen Follikel erkennen, was aber nicht gegen die von ZIMMERMANN nachgewiesene Befruchtungsfähigkeit einiger Tiere ca. 12-18 Stunden p.p. spricht.

In allen weiteren Angaben wurde der Tag der Geburt, also der Operationstag, nicht berücksichtigt, um eine Beeinflussung der spike-Werte durch Operation und Anästhesie zu vermeiden.

In den ersten vier bis fünf Tagen nach der Geburt fiel die Anzahl der spikes zunächst steil, dann langsamer ab. Vereinzelt traten spikes mit hoher Amplitude auf, die das Niveau der übrigen weit überragten. Die Frequenz war zu dieser Zeit regelmäßig, lag aber um die Hälfte bis zwei Drittel niedriger als beim Kaninchen (NAAKTGEBOREN et al., 1975). Ab dem 5. Tag p.p. konnte die Regelmäßigkeit der spike-Frequenz wegen der bis dahin stark abgesunkenen spike-Anzahl nicht mehr beurteilt werden. Vereinzelte, aus dem Niveau der übrigen herausragende spikes traten bei einigen Tieren auch noch zu späteren Zeitpunkten auf. Aufgrund gleichzeitig möglicher Beobachtung von Oszillographenleuchtschirm und Meerschweinchen konnten Artefakte durch Bewegungen oder Miktion/Defäkation erkannt und von der Bewertung ausgeschlossen werden.

In der Folgezeit, vom 5. Tag bis 14./15. Tag p.p., zeigten die Myogramme eine gleichmäßig niedrige Aktivität. Bei einigen Tieren trat völlige "Ruhe" am Myometrium ein.

Eine Ausnahme bildete der 7. Tag p.p.. Zu diesem Zeitpunkt, der die Nacht vom 6. auf 7. Tag und den gesamten 7. Tag umfasste, trat bei allen Tieren eine mehr oder weniger deutliche Aktivitätssteigerung auf. Sie bestand in einer Zunahme der spike-Frequenz und teilweise auch in einer Zunahme der Amplitudenhöhe. Die Ursache konnte nicht geklärt werden. Bei fünf Tieren, die am 7. Tag p.p. zur Kontrolle laparatomisiert wurden, waren keine Funktionsgebilde an den Ovarien festzustellen. Eine etwaige Östrogensynthese im Ovar zu diesem Zeitpunkt kann trotzdem nicht ausgeschlossen werden (HAFEZ et al., 1970;).

Ab dem 14./15. Tag p.p. nahm die Anzahl der spikes allmählich wieder zu und erreichte am 18./19. Tag einen Maximalwert; diese gesteigerte Aktivität ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das vermehrte Follikelwachstum und gleichzeitig zunehmender Östrogensynthese zurückzuführen.

Für die Vergleiche der Einzelwerte eines Tieres und der Werte mehrerer Tiere untereinander wurde nur die Frequenz der spikes berücksichtigt. Dies schien vertretbar, da die größten Amplituden in der Zeit der höchsten Frequenz, also post partum und während des Östrus 19 Tage nach der Geburt auftraten. In der restlichen Zeit nahm die Amplitudenhöhe bei abfallender spike-Anzahl ebenfalls ab, war also in etwa mit der Frequenz korreliert. Der Östrus umfaßt beim Meerschweinchen eine Zeitdauer von ca. 15 Stunden. Zehn

Stunden nach Beginn der Brunsterscheinungen kommt es laut Literaturangaben zur Ovulation.

Der Uterus reagierte auf das Saugen der Jungtiere - und die damit verbundene Oxytocin-Wirkung - mit einer Zunahme der spike-Frequenz und -höhe. Diese Aktivitätssteigerung war auch in den Tagen mit geringer Basalaktivität zu beobachten und trat während der gesamten Versuchsperiode deutlich auf. Das bedeutet, daß auch in der Phase der "ruhenden" Uterusaktivität die Fähigkeit des Myometriums erhalten ist, auf Oxytocin mit einer Aktivitätszunahme zu reagieren, was eine aktivierbare Sensibilität und reaktionsfähiges Gewebe voraussetzt. Die Intensität der myometralen Antwort beruhte jedoch auf der zugrundeliegenden Ausgangsaktivität.

Beide Kurven, die der Basalaktivität und die der Aktivität während des Saugens, zeigen den gleichen Verlauf, um einen relativ gleichmäßigen Differenzbetrag parallel verschoben. Entgegen anderslautenden Literaturangaben erreichte die spike-Frequenz während des Östrus nie mehr die Werte wie unmittelbar nach der Geburt.

Bei der Auswahl der zu testenden, nachstehend aufgeführten Pharmaka wurde von der Überlegung ausgegangen, daß, bei Vorhandensein funktionstüchtiger β_2 -Adrenozeptoren am puerperalen Uterus eine Beeinflussung des Myometriums durch Stimulierung oder Blockade derselben möglich sein müsse. Ein Vergleich der Basalwerte der behandelten Tiere

mit denen der unbehandelten ergab, daß die verwendeten Substanzen, mit Ausnahme eines Präparates, bis zur nächsten Messung am folgenden Tag in ihrer Wirkung abgeklungen waren.

Die β 2-Adrenozeptorenstimulation mit NAB 365 verursachte während der 8-tägigen Untersuchungsdauer eine unterschiedlich starke Uterushemmung in Form einer Abnahme der spike-Anzahl. Die differente Wirkungsintensität des NAB's schien auf interindividuellen Unterschieden zu beruhen, nicht auf dem Verlaufsmuster der Basalaktivität.

Allerdings sind die Werte der Ausgangsaktivität mit Vorsicht zu beurteilen, da ein Vergleich dieser Werte mit denen der unbehandelten Tiere ergab, daß erstere konstant niedriger lagen. Möglicherweise lag eine Überhangwirkung des NAB 365 über 24 Stunden hinaus vor, entsprechend den Angaben von BAN (1974).

Die Aktivitätssteigerung am 7. Tag p.p. konnte bei sechs Tieren völlig unterdrückt werden; im Myogramm eines Tieres wurde die spike-Anzahl reduziert. Nach dem 8. Tag konnte nach NAB-Injektion überhaupt keine Aktivität mehr nachgewiesen werden.

Während laut Ergebnissen von RÜSSE und MARSHALL (1970), die ihre Untersuchungen an Meerschweinchen im Östrus vorgenommen hatten, die alleinige Propanolol-Applikation keinen Effekt am Uterus erzielte, kam es während des ganzen

19-tägigen Puerperiums nach β 2-Adrenozeptorenblockade mit Propanolol zu einer gesteigerten Aktivität in den Myogrammen. Diese Aktivitätssteigerung bestand in einer Zunahme der spike-Frequenz; die Amplitudenhöhe blieb unbeeinflusst. Die Werte der Basalaktivität lagen im Normbereich der unbehandelten Tiere, was dafür sprach, daß die Wirkung des Propanolols innerhalb von 24 Stunden abgeklungen war. Die Frequenzsteigerung war post partum und am Tag des Östrus 19 Tage nach der Geburt am größten, zeigte also starke Abhängigkeit von der Basalaktivität.

Die Einzelwerte der Propanolol-behandelten Tiere wiesen untereinander geringere Schwankungen - bezogen auf die Ausgangsaktivität - auf als die der Tiere, die NAB erhalten hatten.

Die durch den Saugreflex ausgelöste Oxytocinwirkung auf das Myometrium konnte durch Propanolol erheblich gesteigert werden und war während der ganzen 19 Tage zu beobachten.

Die Versuche mit Ergotren dienten dem Vergleich mit der Propanolol-Wirkung. Ergotren zeigte nur in den ersten fünf Tagen nach der Geburt eine deutliche Wirkung auf die Uterusaktivität. Ab dem fünften Tag p.p. verlief die Kurve der Frequenzwerte, wie aus den graphischen Darstellungen ersichtlich, nach Ergotrenapplikation in der Kurve der Basalaktivitäten, d.h., während der restlichen

Zeit konnte keine Beeinflussung des Myometriums durch die enthaltenen Substanzen Ergometrin und Ergocristin festgestellt werden.

Die eigenen Untersuchungen ergaben, daß eine Beeinflussung der Uterusmuskulatur des Meerschweinchens im Puerperium durch β_2 -Adrenozeptorenblockade in Richtung einer Aktivitätssteigerung möglich ist. Das gilt besonders für die Kombination des Propanolols mit Oxytocin, die in ihrer Wirkung die des Ergotrens an Dauer und Stärke übertrifft. Die Aktivitätssteigerung am Myometrium nach Applikation des Propanolols beruht vermutlich auf dem dadurch entfallenden, sonst die alpha-AZ-Wirkung überlagernden Hemmeffekt der β_2 -Adrenozeptoren (BAN, 1974). Dadurch wird eine alleinige Reaktion im Plasma zirkulierender Katecholamine mit den alpha-Adrenozeptoren ermöglicht. Das Effektivwerden dieser Reaktion, die an östrischen Meerschweinchen nicht festgestellt werden konnte (RÜSSE und MARSHALL, 1970), mag für eine vermehrte Katecholaminausschüttung des Nebennierenmarkes im Puerperium sprechen (PARVEZ et al., 1976; LEDERMAN et al., 1977).

Diese Hypothese bedarf jedoch der weiteren Abklärung. Eine Verkürzung des Puerperiums durch Propanololapplikation, bzw., eine Beschleunigung der Involutionvorgänge konnte nicht erreicht werden.

E) Zusammenfassung

Bei 30 Meerschweinchen wurde die Uterusaktivität in Form von Myogrammen über einen Zeitraum von 19 Tagen nach der Geburt gemessen.

Die Uterusaktivität zeigte in den ersten 4 bis 5 Tagen nach der Geburt einen gleichmäßigen Abfall, blieb dann bis zum 14./15. Tag auf einem niedrigen Niveau und stieg ab diesem Zeitpunkt allmählich an, um am 18./19. Tag einen Maximalwert zu erreichen. Bei allen Tieren trat am 7. Tag post partum eine Erhöhung der Uterusaktivität auf, deren Ursache nicht geklärt werden konnte.

Das Saugen der Jungtiere bewirkte eine Steigerung der elektrischen Aktivität des Myometriums während der ganzen Versuchsperiode, blieb aber in starker Abhängigkeit von der Basalaktivität.

NAB 365 führte durch Stimulation der β_2 -Adrenozeptoren zu einer Hemmung der Uterusaktivität. Die Intensität der Hemmung war relativ unabhängig von der Ausgangsaktivität.

Die Blockade der β_2 -Adrenozeptoren durch Propanolol führte während des gesamten Puerperiums zu einer verstärkten Aktivität, die in starker Abhängigkeit von dem Verlaufs-

muster der Basalaktivität blieb.

Ergotren verstärkte die elektrische Aktivität des Myometriums während der ersten fünf Tage nach der Geburt. In der restlichen Zeit konnte keine Beeinflussung der Uterusmuskulatur beobachtet werden.

Die Ergebnisse lassen erkennen, daß der Uterus des Meerschweinchens im Puerperium durch bestimmte Pharmaka beeinflußt werden kann.

F) Summary

In 30 guinea-pigs the uterine activity was measured by myogramms during a period of 19 days after delivery.

The uterine activity showed an equal decrease during the first four to five days after parturition, and a permanently low level to the 14th to 15th day and then a slow increase to the 18th/19th day to climb to a maximum. In all animals an augmented activity was observed in the 7th day post partum, that could not be explained.

The suckling of the young enhanced the electrical activity of myometrium during the whole period of investigation remaining in strong dependence on basal activity.

NAB 365 induced an inhibition of the uterine activity, by stimulation the β_2 -adrenoceptors. The inhibition was relatively independent on basal activity.

The blockade of β_2 -adrenoceptors by propranolol produces an increasing activity lasting the whole puerperium, showing a strong dependence on the pattern of basal activity.

Ergotren enhanced the electrical activity of myometrium during the first five days after delivery, the rest of time, however, no stimulating influence on uterine muscle could be observed.

The results indicate that the uterus of guinea-pig in puerperium can be influenced by certain pharmaca.

DURCHSCHNITTSWERTE DER 7 NAB-MEERSCHWEINCHEN

TAGE P.P.	OHNE NAB	MIT NAB
1	15,3	4,4
2	9,5	2,8
3	4,7	1,1
4	1,5	0,7
5	0,5	0,0
6	0,3	0,0
7	4,0	0,8
8	0,4	0,0

EINZELWERTE DER 7 NAB-MEERSCHWEINCHEN OHNE NAB

TAGE P.P.	1	2	3	4	5	6	7
1	9,8	6,6	16,8	24,0	26,0	7,7	16,2
2	7,2	7,0	13,9	12,0	16,4	2,0	8,2
3	8,8	7,2	4,4	3,8	4,3	0,6	3,4
4	3,2	1,8	1,9	1,3	1,8	0,1	0,4
5	1,2	0,0	0,7	0,6	1,1	0,0	0,0
6	0,8	0,0	0,2	0,5	0,6	0,0	0,0
7	4,7	3,8	6,6	2,8	2,6	3,2	4,2
8	0,2	0,1	0,2	0,8	0,6	0,4	0,5

EINZELWERTE DER 7 NAB-MEERSCHWEINCHEN MIT NAB

TAGE P.P.	1	2	3	4	5	6	7
1	5,2	1,0	5,0	10,9	4,1	3,7	0,6
2	0,9	0,3	7,1	2,0	6,6	0,0	2,6
3	2,1	2,4	0,5	1,2	0,7	0,0	0,6
4	1,2	1,1	1,0	0,6	0,7	0,0	0,1
5	0,0	0,0	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0
6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
7	0,4	0,3	3,7	0,3	0,1	0,2	0,8
8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

DURCHSCHNITTSWERTE VON 3 MEERSCHWEINCHEN UNTER NORMALBEDINGUNGEN
UND UNTER PROPRANOLOL

TAGE P.P.	OHNE PROPRANOLOL N = 6	MIT PROPRANOLOL N = 6	DIFFERENZ
1.	35,0	50,7	15,7
2.	23,0	42,1	19,1
3.	11,7	24,1	12,4
4.	6,2	15,0	8,8
5.	3,9	11,5	7,6
6.	1,7	9,4	7,7
7.	6,5	13,7	7,2
8.	1,6	9,4	7,8
9.	0,8	4,9	4,1
10.	1,4	6,3	5,2
11.	3,2	8,2	5,0
12.	2,4	12,6	10,2
13.	2,9	11,0	8,1
14.	3,2	9,6	6,4
15.	7,2	13,1	5,9
16.	9,3	20,5	11,2
17.	14,2	26,1	11,9
18.	25,6	37,3	11,7
19.	32,4	46,1	13,7

EINZELWERTE VON SECHS MEERSCHWEINCHEN UNTER NORMALBEDINGUNGEN UND UNTER PROPANOL

TAGE P.P.	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
1.		31,4	32,4	46,1	40,3	25,0		43,5	42,0	66,4	63,2	38,4
2.		18,0	21,3	24,9	31,1	20,0		37,2	38,2	50,3	53,8	31,3
3.		6,8	8,4	15,4	11,8	16,2		14,7	16,4	38,7	26,6	24,1
4.		3,6	3,0	8,1	8,8	7,7		10,4	13,4	22,4	13,8	15,1
5.		6,4	4,2	2,3	3,7	2,8		13,5	10,0	9,6	11,3	13,2
6.		2,8	2,8	2,0	0,5	0,5		7,9	8,2	10,8	11,5	8,6
7.		7,8	9,2	7,2	3,2	4,8		13,2	14,0	12,0	15,8	13,2
8.		2,6	2,4	0,9	1,4	0,9		11,3	12,1	7,1	8,1	8,5
9.		1,0	0,8	0,8	0,8	0,8		5,3	5,4	4,8	4,1	5,0
10.	0,3	2,4	1,8	1,3	0,1	0,4	5,9	6,0	5,8	6,2	7,3	6,2
11.	0,3	4,7	1,8	5,4	1,0	5,7	5,5	10,0	6,5	9,3	8,9	8,9
12.	1,0	1,9	1,2	4,8	1,7	3,7	5,7	19,9	14,5	18,2	7,8	9,2
13.	1,5	4,0	3,2	4,8	0,3	3,4	4,8	12,2	11,8	18,6	5,0	13,2
14.	2,0	2,4	3,0	2,9	2,8	5,8	8,4	8,4	10,8	9,8	4,3	15,4
15.	6,3	8,7	8,5	3,3	9,0	7,6	14,7	12,0	13,4	8,8	14,4	15,6
16.	9,5	8,5	9,6	7,0	15,4	9,54	30,1	19,0	18,2	14,0	21,8	20,1
17.	19,0	7,3	14,3	16,2	16,2	12,2	43,5	11,4	22,5	28,4	27,9	22,8
18.	46,9	12,2	21,5	25,6	22,3	24,8	77,9	21,2	36,0	32,8	33,4	32,2
19.	50,2	24,0	32,0	27,4	31,9	28,9	80,5	31,8	44,5	40,1	43,1	36,4

ZUSAMMENFASSUNG DER DURCHSCHNITTSWERTE VON VIER TIEREN WÄHREND DES
SAUGENS VOR UND NACH DER APPLIKATION VON PROPANOLOL

TAGE P.P.	SR OHNE PROPANOLOL	SR MIT PROPANOLOL	DIFFERENZ
1.	61,6	84,6	23,0
2.	42,2	66,7	24,5
3.	26,4 °	45,9	19,5
4.	16,5	35,3	18,8
5.	12,8	22,6	9,8
6.	9,4	16,5	7,2
7.	14,9	23,7	8,8
8.	7,6	12,8	5,2
9.	7,1	12,6	5,5
10.	11,0	17,9	6,9
11.	10,9	18,9	8,0
12.	11,3	19,0	7,8
13.	14,7	21,1	6,4
14.	16,2	24,4	8,2
15.	17,2	26,1	8,9
16.	22,2	33,6	11,4
17.	26,9	38,2	11,3
18.	30,9	45,6	14,7
19.	39,1	59,1	20,1

VERGLEICH DES MYOMETRALEN SAUGREFLEXES UNTER NORMALBEDINGUNGEN MIT DEM SR
UNTER PROPRANOLOL.

ABLEITUNG VON 4 TIEREN: PRO WURF 4 - 7 JUNGTIERE;

TAGE P.P.	(OX,) = SR / OHNE PROPRANOLOL				-(OX,)= SR / MIT PROPRANOLOL			
1.	69,8	61,4	60,3	54,8	89,9	95,0	79,3	74,2
2.	48,5	41,4	40,4	38,4	71,2	75,3	68,4	51,8
3.	18,4	42,7	20,1	24,3	31,9	71,9	42,8	36,9
4.	13,8	23,0	14,2	15,0	25,1	55,2	32,4	28,6
5.	11,9	12,7	13,8	12,6	21,5	25,0	22,8	21,0
6.	10,7	6,7	8,6	11,4	18,3	14,8	16,2	16,8
7.	18,1	10,6	13,7	17,3	24,6	19,2	24,8	26,2
8.	9,4	5,4	6,2	9,2	12,8	11,6	12,6	14,0
9.	9,2	5,1	6,8	7,4	12,7	10,7	13,0	14,0
10.	9,4	12,9	10,4	11,2	13,0	23,0	17,4	18,2
11.	8,8	13,9	10,2	10,8	13,9	22,2	18,6	21,0
12.	8,6	14,8	10,4	11,3	13,9	24,2	16,9	21,1
13.	12,6	15,2	14,6	16,5	18,1	23,5	20,4	22,5
14.	16,2	15,7	15,8	17,1	23,6	26,8	24,2	23,1
15.	18,0	15,4	17,2	18,2	26,5	25,4	25,2	27,3
16.	22,7	19,7	23,0	23,2	32,4	32,1	35,2	34,6
17.	28,4	22,9	27,2	29,2	38,2	39,0	37,2	38,4
18.	34,5	26,0	30,8	32,1	42,5	47,2	45,2	47,5
19.	44,9	31,8	40,5	39,1	54,8	58,5	62,4	60,9

DURCHSCHNITTSWERTE VON 3 MEERSCHWEINCHEN UNTER NORMALBEDINGUNGEN
UND UNTER ERGOTREN

TAG P.P.	NORMALWERTE	ERGOTRENWERTE	DIFFERENZ N - E
1.	25,1	35,9	10,8
2.	17,5	26,9	9,5
3.	14,5	22,3	7,9
4.	9,3	16,1	6,8
5.	3,6	5,8	2,2
6.	0,8	1,5	0,7
7.	9,1	10,9	1,9
8.	1,2	1,3	0,1
9.	1,1	1,6	0,5
10.	3,4	3,9	0,5
11.	3,4	4,3	0,9
12.	4,4	3,9	0,5
13.	4,3	5,2	0,8
14.	4,7	5,9	1,1
15.	6,0	6,8	0,8
16.	7,5	7,6	0,0
17.	9,4	9,7	0,3
18.	15,0	14,8	0,2
19.	19,3	18,9	0,4

EINZELWERTE VON 3 MEERSCHWEINCHEN UNTER NORMALBEDINGUNGEN
UND UNTER ERGOTREN

TAGE P.P.	N (1)	E	N (2)	E	N (3)	E
1.	27,8	37,4	21,8	32,0	25,6	38,3
2.	15,9	25,4	15,3	25,1	21,2	30,4
3.	14,5	22,9	14,4	22,5	14,5	21,6
4.	10,4	18,9	9,3	17,2	8,2	12,3
5.	2,4	4,7	4,1	6,2	4,3	6,6
6.	2,0	4,2	0,4	0,2	0,0	0,0
7.	9,1	11,9	9,2	10,5	8,9	10,3
8.	1,8	2,4	0,0	0,0	1,9	1,5
9.	1,	1,6	0,3	0,6	1,5	2,5
10.	1,9	2,8	0,6	0,8	7,8	8,0
11.	2,1	2,1	1,3	1,6	6,8	9,2
12.	4,1	3,8	1,5	1,4	7,6	6,4
13.	2,7	3,8	3,1	4,7	7,1	6,9
14.	3,4	4,0	4,1	5,8	6,7	8,0
15.	5,6	6,3	4,3	5,6	8,1	8,5
16.	6,6	6,4	5,2	6,3	10,8	10,0
17.	8,5	8,0	6,3	7,5	13,3	13,5
18.	11,1	11,2	13,0	12,0	20,9	21,3
19.	14,6	14,5	20,0	18,5	23,3	23,6

N = Normalableitung zum Vergleich mit Kontrollgruppe
E = Ableitung unter Ergotrenwirkung

H) Literaturverzeichnis

- ARBEITER, K.; THURNHER, M. (1977): Über die Wirkung des Sympathikomimetikums Planipart^R (NAB 365) auf den Geburtsverlauf beim Rind.
Tierärztl. Umschau 32, S. 423-427
- BAIRD, J.R.C.; LINNEL, J.; Zitat nach BAN (1972):
J. Pharm. Pharmac. 24, S. 880
- BALLARINI, G.; (1978): Erste Untersuchungen zur klinischen Pharmakologie und zur pharmakologischen Tokolyse mit dem β 2-Mimetikum NAB 365 (Planipart^R) bei Kühen.
Tierärztl. Umschau 33, S. 421-427
- BAN, T.; (1974): A quantitative study of the effects of Isoproterenol and β -adrenergic blocking agents in the rat uterus in situ.
Arznei.-Forsch. 24, S. 179-181
- BASS, P.; CALLANTINE, M.R.; (1964): Simultaneous recording of electrical and mechanical activity of the uterus in unanaesthetized animals.
Nature 203, S. 1367-1368
- BÜLBRING, E.; CASTEELS, R.; KURIYAMA, H.; (1968): Membrane potential and ion content in cat guinea-pig myometrium and the response to adrenaline and noradrenaline.
Br. J. Pharm. 34, S. 388-407
- CARTER, A.M.; NAAKTGEBOREN, C.; VAN ZOON - VAN WAGTENDONK, A.M.; (1971): Parturition in the rabbit: spontaneous

uterine activity during late pregnancy, parturition and the post partum period and its relation to normal behaviour.

Europ. J. Obstet. Gynec. 2,

COOPER, G.; SCHILLER, A.L.; (1975): Anatomy of the guinea pig.

Massachusetts

.DIEMER, P.; STEYER, M.; HEIDENREICH, J.; (1965): Medikamentöse Betablockade während Fenoterol-Tokolyse unter der Geburt.

42. Tagung Dt. Ges. f. Gynäk. u. Geburtsh., im Druck

ESKES, T.K.A.B.; (1973): The influence of β -mimetic catecholamines upon uterine activity in human pregnancy and labor, in:

JOSIMOVICH, J.B.; Uterine contraction - side effects of steroidal contraceptives, New York, S. 265-286

ENGELHARDT, G.; (1976): Pharmakologisches Wirkungsprofil von NAB 365 (Clenbuterol), einem neuen Broncholytikum mit einer selektiven Wirkung auf die adrenergen β_2 -Rezeptoren.

Zt. Arzneimittel-Forschung 26, 7a, S. 1404 - 1420

GANONG, W.F.; (1974): Lehrbuch der Medizinischen Physiologie

Berlin,

GOODMAN, L.S.; GILMAN, A.; (1974): The pharmacological basis of therapeutics.

New York

- HAFEZ, E.S.E.; (1970): Reproduction and breeding techniques
for laboratory animals.
Philadelphia, S. 244, 342, 346
- HARTEN, H.-U.; NÄGERL, H.; SCHMIDT, J.; SCHULTE, H.-D.
(1975): Physik für Mediziner
Berlin, Heidelberg, New York
- ISAAC, P.R.; PENNEFATHER, J.N.; STILVA, D.G.; (1969):
The ovarian and hypogastric innervation of the
guinea pig uterus.
Eur. J. Pharm. 5, S. 384-390
- JUNG, H.; (1970): Methoden der pharmakologischen Geburts-
erleichterung und Uterus-Relaxation.
Stuttgart, S. 130 + 140
- KERN, O.; (1977): Tierärztliche Nutzung jüngerer Ergeb-
nisse für Biotechnik und Therapie am Beispiel
des Clenbuterol (NAB 365).
Tierärztl. Umschau 5, Jahrg. 32, S. 245 ff
- KESSELRING, E.; (1974): Über die Bedeutung von Prostaglan-
dinen in der Steuerung elektrophysiologischer
Vorgänge in Myometriumzellen der Ratte ante partum.
Dissertation, München
- KURIYAMA, H.; (1961): Recent studies on the electro-
physiology of the uterus.
CIBA-Found.in: Progesteron and the defense mecha-
nism of pregnancy. Study Group st 9, London
- KUSCHINSKY, G.; LÜLLMAN, H.; (1972): Kurzes Lehrbuch der
Pharmakologie.
ed 5, Stuttgart

LEDERMAN, R.P.; McCANN, D.S.; WORK, B.jr.; HUBER, M.J.;
(1977): Endogenous plasma epinephrine and nor-
epinephrine in last-trimester of pregnancy and
labor.

Am. J. Obstet. Gynecol. 129, S. 5 - 8

LEWIS, A.A.G.; (1971): Salbutamol - Proceedings of an
international symposium.

Postgrad. Med. J. 47, S. 1-133

LORENZ, D.; (1970): Untersuchungen mit β -adrenergisch wirk-
samen Substanzen am wehenbereiten isolierten Uterus
der trächtigen Ratte.

In JUNG, siehe oben, Stuttgart 1970

MILLNER, R.; RICHWIEN, R.; (1969): Grundlagen der medi-
zinischen Elektronik.

Frankfurt, S. 97 ff

MOSLER, K.H.; (1977): Alternatives to the treatment of
threatened premature labor by beta-stimulators,
in: WEIDINGER, H., Labour inhibition - betami-
metic drugs in obstetrics.

Stuttgart, S. 131 - 133

NAAKTGEBOREN, C.; KROON, C.H.; SCHOOF, A.G.; (1975):

Über die Wehentätigkeit des Kaninchens. Eine elek-
trophysiologische Studie der Uterusaktivität und
eine Theorie über die Auslösung des Geburtsbe-
gins.

Z. Säugetierkunde 40, S. 150 - 172

NAAKTGEBOREN, C.; (1974): Myometrial activity and its
exploration by elektromyography of uterine smooth
muscle.

Z. Tierzüchtungsbiol. 91, S. 278 - 296

- PARVEZ, H.; PARVEZ, S.; RAZA-BUKHARI, A.; (1976):
Decreased Phenylethanolumine-N-Methyltransferase
and Catechol-O-Methyltransferase activity in
Rabbit adrenal glands during pregnancy.
Br. J. Pharm. 57, (3), S. 413-6
- RAZ, S.; ZEIGLER, M.; ADONI, A.; (1971): Hormonal en-
vironment and uterine response to epinephrine.
Am. J. Obstet. Gynecol. 111, S. 345-349
- REINOLD, E.; MÜLLER-TYL, E.; (1977): Tocolysis with be-
tamimetics and beta-blockers, in: WEIDINGER, H.;
Labour inhibition - betamimetic drugs in ob-
stetrics
Stuttgart, S. 135 - 138
- ROSENFELD, C.R.; BARTON, M.D.; MESCHIA, G.; (1976):
Effects of epinephrine on distribution of blood
flow in the pregnant ewe.
Am. J. Obstet. Gynecol. 124, S. 156 - 63
- RÜSSE, M.; MARSHALL, J.M.; (1970): Uterine response to
adrenergic nerve stimulation in the guinea pig.
Biol. of Reprod. 3, S. 13 - 22
- SANDBERG, F.; INGELMANN-SJÖNDBERG, A.; LINDGREN, L.; RYDEN,
G.; (1959): In vitro studies of the motility of
the human uterus; Part IV: The effects of oxytocin,
methylethergometrine, dihydroergotamine and two new
oxytocics on the spontaneous motility in different
parts of the pregnant and non pregnant uterus.
J. Obstet. Gynec. Brit. Emp. 66, S. 417 ff

- SHABANAH, E.H.; TOTH, A.; CARASSAVAS, D.; MAUGHAM, G.B.;
(1968): The role of the autonomic nervous system
in uterine contractility and blood flow.
Am. J. Obstet. Gynecol., 100, S. 981 - 986
- TAKAGI, S.; YOSHIDA, T.; TOGO, Y., TOCHIGI, H.; ABE, M.;
SAKATA, H.; FUJII, T.K.; TAKAHASHI, H.; TOCHIGI,
B.; (1976): The effects of intramyometrial in-
jection of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on severe post partum
hemorrhage.
Prostagl. Vol. 12, No. 4
- TAKEDA, H.; (1965): Generation and propagation of uterine
activity in situ.
Fert. Ster. 16, S. 113 - 118
- TALO, A.; KÄRKI, A.E.; (1977): Electrical activity of the
rat uterus during early pregnancy and abortion.
Acta phys. scand. 100, S. 377 - 381
- TAVERNE, M.A.M.; WEYDEN, G.C. van der; NAAKTGEBOREN, C.;
(1973): In vivo studies of the electric acti-
vity of the non pregnant ovine uterus.
Acta Endocr. suppl. 177, S. 48
- TESPRATEEP, T.; MESSOW, C.; MATTHIESEN, Th.; (1974):
Zur histologischen Untersuchung des Heilungsab-
laufes an experimentellen Hautwunden des Meer-
schweinchens.
Z. Versuchstierk. Bd. 16, S. 58 - 67
- WANSBROUGH, H.; NAKANISHI, H.; WOOD, C.; (1968): The
effect of adrenergic receptor blocking drugs on
the human uterus.
J. Obstet. Gynec. Br. Commonw. 75, S. 189 - 198

WOLFS, G.; (1972): Physiology of uterine contraction, in:
JUNG, H.; Methoden der pharmakologischen Geburts-
erleichterung und Uterus-Relaxation.

Stuttgart, S. 13 - 19

ZIMMERMANN, W.; (1973): Pränatale Mortalität und Wurfgrößen
beim Meerschweinchen.

Z. Versuchstierk. Bd. 15, S. 204 - 210

An dieser Stelle möchte ich
Herrn Professor Dr. M.W. Rüsse
für die Überlassung des Themas und
die jederzeit gewährte Unterstützung
sehr herzlich danken.

Lebenslauf

Kornelia Großkurth-Schöpfer: geb. Großkurth, am 4. Mai 1952
in Düsseldorf

Eltern: Kurt Großkurth
Martha Karoline Großkurth, geb. Zorn

1958 - 1962 : Besuch der Rotbuchen-Volksschule in
München-Harlaching

1962 - 1971 : Städt. Theodolinden-Gymnasium, Harlaching

Juni 1971 : Abitur

WS 71/72 - Studium der Tiermedizin an der Ludwig-

WS 76/77 : Maximilians-Universität München

Feb. 1977 : Approbation als Tierärztin

seit Juni 77: Anfertigung der Dissertation als
Doktorandin der Gynäkologischen und Ambu-
latorischen Tierklinik.

